Arbeit aus der Abteilung Dumont des Inselspitals Bern,
ausgeführt unter der Anleitung von Prof. Dr. Isenschmid

Beobachtungen über Myasthenia gravis pseudoparalytica

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt durch
Charles Waldsburger
von Huttwil (Bern)

Bern
Buchdruckerei R. Suter & Cie
1941

Arbeit aus der Abteilung Dumont des Inselspitals Bern,
ausgeführt unter der Anleitung von Prof. Dr. Isenschmid

Beobachtungen über Myasthenia gravis pseudoparalytica

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt durch
Charles Waldsburger
von Huttwil (Bern)

Bern
Buchdruckerei R. Suter & Cie
1941

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Isenschmid von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

BERN, den 24. Juli 1940.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
Prof. J. KLAESI.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Myasthenia gravis ist zur Zeit noch ein in seinen Ursachen besonders geheimnisvolles Leiden. Ein Krankheitsfall gab uns die Gelegenheit, einige therapeutische und pathogenische Probleme zu studieren.

Wir geben zunächst die Krankheitsgeschichte wieder:

Am 12. August 1939 wurde die 27jährige Patientin Renée G. in die Lory-Abteilung des Inselspitals eingewiesen unter der Diagnose «Dystrophia musculorum progressiva und Metrorrhagien». Die Anamnese ergab folgendes:

Keine erwähnenswerten Krankheiten in der Familie. Als Kind war Renée G. nie krank. Nach dem 15. Lebensjahr konsultierte sie wegen Nichtauftreten der Menses einen Arzt, der eine Blutarmut feststellte. Mit 18 Jahren traten dann die ersten Perioden auf. Sie waren von Anfang an regelmässig, dauerten 6 bis 7 Tage. Im Herbst 1933 wurde die Patientin während der Menstruation plötzlich von heftigen Schmerzen im Unterleib befallen, welche einen Tag anhielten. Aehnliche Schmerzen wiederholten sich dann bei jeder Periode. Zur gleichen Zeit trat bei Renée G. Doppeltsehen auf, besonders wenn sie müde war. Ein konsultierter Augenarzt verschrieb Brillen, die jedoch nichts halfen. Es fiel der Patientin auf, dass ihr manchmal die Kraft fehlte, ihre Augenlider genügend zu heben. Eine starke Müdigkeit der Arme und Beine machte sich allmählich bemerkbar, ohne dass ungewöhnliche Muskelanstrengungen vollbracht wurden.

Im Frühjahr 1934 wurden diese Beschwerden so stark, dass die Patientin in eine Klinik eingewiesen wurde. Nach zweimonatiger Behandlung hatte sich ihr Zustand nicht gebessert. Es wurde ihr mitgeteilt, sie leide an einer Muskelaffektion.

Im Frühjahr 1938 traten erneut dysmenorrhoische Anfälle auf. Die Schmerzen begannen unmittelbar im Anschluss an die Menstruation und dauerten 4 bis 5 Tage. Die Blutungen wurden länger und unregelmässig. Hin und wieder Blasentenesmen.

Beim Eintritt in die Klinik bezogen sich die Hauptbeschwerden der Patientin auf starke Ermüdbarkeit und unregelmässige Genitalblutungen.

Status:

164 cm lange, 44 kg schwere, ausgesprochen asthenische Patientin, bei der eine gewisse Starre der Mimik sofort auffällt. Der Blutdruck beträgt 160/80 in erster, 130/80 in zweiter Messung.

Die Haut ist an Handtellern und Fussohlen stark feucht.

Geringe diffuse Struma.

Ueber der Pulmonalklappe ist ein leises systolisches Geräusch hörbar. Lungen o. B.

Die Palpation des Abdomen ist durch erhöhte Reflexbereitschaft der Bauchmuskulatur erschwert. Keine Druckempfindlichkeit. Keine Dämpfungen.

Genitale: Fluor vaginalis, Vagina eng, Portio etwas nach links verlagert, Uterus kleiner als normal, spitzwinklig anteflektiert.

Schleimhäute der Mund- und Nasenhöhle sowie Konjunktiven blass. Senkungsgeschwindigkeit 5 mm nach einer, 15 nach 2 Stunden.

Urin: Albumen +, Indican +, Zucker —, Urobilin und Urobilinogen —, Gallenfarbstoffe —, Chloride normal, spezifisches Gewicht 1017, Sediment: reichlich Leucocyten, Blasenepithelien, granulierte Zylinder.

Blutbild: Haemoglobin (Sahli) 42/70, rote Blutkörperchen 4.894.500, weisse Blutkörperchen 7300, normale Blutformel.

Wassermann negativ.

Cystoscopie: Fundus etwas gerötet, kleinste Erosionen zwischen den beiden Uretermündungen. Blauausscheidung links nach 8, rechts nach 10 Minuten.

Im Abstrich von Urethral- und Cervicalsekret sind keine Gonokokke nachweisbar.

Neurologischer Status:

Patientin von normaler Intelligenz, in deprimierter Stimmung. Langsamer, manchmal etwas unsicherer Gang. Grosse Ermüdbarkeit. Normaler ophthalmoskopischer Befund *). Mittlere Ptosis beider Oberlider, die sich plötzlich verstärken kann, um dann wieder vollkommen zu verschwinden. Augenmuskelnparese: Beim Versuch, den Blick nach oben zu richten, kommt die Patientin nicht über die horizontale Blickrichtung hinweg. Auch der Blick nach links und nach rechts ist gehemmt. Hier treten Doppelbilder auf, sobald die seitliche Blickrichtung einen gewissen Winkel übersteigt. Die Pupillenreaktionen sind prompt. Gaumen- und Rachenreflexe fehlen. Der maskenartige Gesichtsausdruck wird durch die Spärlichkeit der Bewegungen

*) Bei allen ophthalmologischen Untersuchungen war uns Dr. Bangerter von der Universitätsaugenklinik Bern sehr behilflich.

der mimischen Muskulatur bedingt. Chvostek'sches Phänomen rechts durch Zuckung des Augenwinkels angedeutet. Schluckakt nicht gestört. Dynamometerwert: rechts 10, links 5 Kilogramm, rasche Ermüdbarkeit.

Triceps- und Bicepsreflexe fehlen, gesteigerte Bauchdeckenreflexe. Patellar- und Achillessehnenreflexe normal, Achillesclonus rechts angedeutet, Babinski negativ, Oppenheim angedeutet, keine Muskelatrophien.

Für eine progressive Muskeldystrophie ergibt unsere erste Untersuchung keinen Anhaltspunkt: Nirgends finden sich typisch lokalisierte Muskelatrophien oder Pseudo-Hypertrophien, keine Lähmungen an Rumpf oder Extremitäten.

Die rasche Ermüdbarkeit, über die uns in der Anamnese berichtet wurde, prüften wir zuerst in der Weise, dass wir die Patientin aufforderten, den Dynamometer mit der linken Hand alle 10 Sekunden zusammenzudrücken. Der Druck, in Kilogramm gemessen, nimmt im Vergleich mit anderen Patienten rasch ab.

Tabelle 1.

Dynamometerdruck der linken Hand alle 10 Sekunden in kg gemessen:

a) bei Renée G.
9, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 1, 0;

b) bei Versuchsperson I:
5, 7, 7, 8, 9, 7, 7, 7, 6, 5, 6, 6, 6, 7, 5, 5, 5, 6;

c) bei Versuchsperson II:
22, 21, 22, 18, 15, 17, 17, 20, 18, 15, 17, 18, 18, 15, 16, 17, 16, 20, 19;

d) bei Versuchsperson III:
30, 26, 22, 30, 23, 20, 28, 25, 26, 30, 30, 26, 27, 28, 24, 15, 23, 23, 30, 30.

Bei einem Ausgangswert von 9 bis 10 Kilogramm beträgt er nach 10 Kontraktionen nur noch 1 bis 2 Kilogramm, oder sinkt sogar auf 0; bei anderen Versuchspersonen ist der Druck nach 20 Kontraktionen immer noch dem Ausgangswert annähernd gleich. Eine genauere Befragung und weitere Beobachtung zeigten, dass diese krankhafte Ermüdbarkeit das im Krankheitsbild der Patientin vorherrschende Symptom darstellt. Jede etwas anhaltende Muskeltätigkeit ruft rasche Ermüdung hervor. Wenn die Patientin eine Strecke von 3 bis 400 Meter zurückgelegt hat, werden die Beine vor Müdigkeit so schwach, dass sie zittern und die Patientin zusammenzusinken droht. Sie versucht sich

mit den Händen überall festzuklammern. Beim Treppensteigen fällt schon nach der ersten Treppe auf, dass der Gang immer langsamer wird, nach der zweiten Treppe muss die Patientin öfters mehrere Sekunden stehen bleiben. Sie hält sich am Geländer fest. Nach der dritten Treppe setzt sich die Patientin gleich zu Boden und erklärt, sie hätte keinen Schritt mehr tun können. Auch beim Kauen wird die Patientin müde und muss oft Pausen einschalten, ebenso beim Schreiben, beim Sichkämmen, beim Stricken. Sie gibt an, die Ermüdbarkeit sei am Morgen am geringsten und nehme im Laufe des Tages beständig zu. Am höchsten sei sie gewöhnlich um zirka 4 Uhr nachmittags, gegen den Abend fühle sich die Patientin eher erleichtert. Jedoch muss bemerkt werden, dass der Grad der Ermüdbarkeit meist von Stunde zu Stunde wechselt und vom Ausmass der unmittelbar vorangehenden Muskelanstrengung abhängig ist. Akutes Auftreten von lähmender Müdigkeit kann auch ohne vorherige entsprechend starke Muskeltätigkeit vorkommen. So stürzt die Patientin plötzlich um, wenn sie mit der Krankenschwester einige Schritte im Spitalgarten spazieren geht und bleibt zwei bis drei Minuten am Boden liegen.

Der geschilderte Zustand hält nun seit Jahren ohne wesentliche Verschlimmerung, aber auch ohne Besserung an. Er ist nicht ohne Einfluss auf die Psyche der Patientin, welche deprimiert ist und kaum daran glaubt, dass aus ihr je wieder ein normaler Mensch werden kann.

Eine derart gesteigerte, manchmal geradezu lähmende Ermüdbarkeit ist ein Hauptsymptom der Myasthenia gravis pseudoparalytica (Erb-Goldflam), und in diesem Ausmasse kommt sie ohne Zeichen einer Läsion des ZNS nur noch bei der Addison'schen Krankheit oder beim Basedow vor. Für die zwei zuletzt genannten Krankheiten sind bei Renée G. keine festen Anhaltspunkte vorhanden. Das Fehlen von Pigmentationen an Haut und Schleimhäuten, das Fehlen von Magen-Darmbeschwerden, der Blutdruck von 130/80, in erster Messung von 160/80, die normalen Blutserumverhältnisse (Cholesterin 182 mg %, Kalium 17 mg %, Calcium 9,8 mg %, Natrium 316 mg %) machen einen Addison zum mindesten unwahrscheinlich. Dagegen erlauben die leichte Erregbarkeit der Vasomotoren, der plötzlich auf 160 mm Hg hinaufsteigende und dann wieder auf 130 sinkende Blutdruck, die Neigung zu Schweissen, die leicht vergrösserte Schilddrüse einen Verdacht auf Basedow, welcher jedoch durch eine Herabsetzung des Grundumsatzes auf — 14 % widerlegt wird.

Der in der Anamnese geschilderte Beginn der Affektion mit Doppeltsehen, die durch Ermüdung sich verschlimmernde Paralyse gewisser Augenmuskelgruppen, die immer unregelmässige und ungleich starke Ptosis der Augenlider, die aus dem Dynamometerversuch sich ergebende

steile Ermüdungskurve, der fehlende Gaumenreflex sind alles Symptome, welche für die Myasthenie ziemlich charakteristisch sind (1).

Die elektrische Untersuchung ergibt bei Renée G. die von Jolly (1895) für die Myasthenie als typisch angegebene Reaktion. Die drei Minuten lange, alle 30 Sekunden auf eine Sekunde unterbrochene Faradisation eines bestimmten Muskels erzeugt immer schwächer werdende Kontraktionen, bis zuletzt nur noch unregelmässige Zuckungen vorhanden sind. Kontrollversuche bei anderen Patienten zeigen, dass nach 10 Minuten langer faradischer Reizung die Kontraktionen nicht geringer werden. Curschmann (2), Bourgeois (3) und andere Autoren (4) haben nach Jolly darauf aufmerksam gemacht, dass die sogenannte myasthenische Reaktion auch bei Basedow, in Fällen erheblicher Ermüdung, nach Esmarch'scher Blutleere, nach Blutstauung (Bier) und nach Veratrin-Vergiftung vorkommt. Sie kann also nicht als absolut charakteristisch gelten, genügt jedoch mit den übrigen geschilderten Symptomen, um die Diagnose in unserem Falle zu sichern, zumal keiner der zuletzt erwähnten Zustände in Frage kommen kann.

Betrachtung der einzelnen Symptome:

Die Myasthenie ist eine relativ seltene Krankheit. Sie wurde erstmals von Erb 1878 beschrieben und ist seither in allen Ländern diagnostiziert und studiert worden.

Seit der Entdeckung der Wirkung des Physostigmins (M. Walker (5), 1934) und später des Prostigmin Roche auf die Myasthenie, hat das Studium dieser in ihrer Pathogenese immer noch rätselhaften Krankheit einen neuen Aufschwung bekommen.

An Hand der an unserem Fall gemachten Untersuchungen und der zum Teil sich widersprechenden Angaben der Literatur wollen wir die Symptomatologie der Krankheit von Erb-Goldflam genauer betrachten.

Boothby (6), Bourgeois (3) und andere Autoren (7), die eine Infektion als Ursache der Myasthenie für möglich, ja sogar für wahrscheinlich halten, betonen, dass in der Mehrzahl der Fälle anamnestisch eine kurz dem Ausbruch der Affektion vorangehende Infektion (Grippe, Typhus) nachzuweisen ist. Trotz mehrmaliger Befragung machte uns die Patientin in dieser Hinsicht nie eine positive Angabe. Dagegen litt sie bei Ausbruch der Krankheit an Genitalblutungen und an einer wohl damit in Zusammenhang stehenden Anämie.

Der Beginn der Affektion mit einer Koordinationsstörung der Augenmuskeln und mit Ptosis der Augenlider wird sehr oft beobachtet. Fälle, die sich auf diese Symptome beschränken, sind nicht selten und werden als ophthalmoplegische Formen der Myasthenie bezeichnet. Bei unserer Patientin war angeblich lange Zeit kein anderes Symptom

vorhanden, als temporäres Doppeltsehen beim Lesen, also besonders dann, wenn die Patientin ihre Augenmuskulatur durch gleichmässige lang anhaltende Hin- und Herbewegungen anstrengte. Sonst fühlte sie sich damals vollkommen gesund. Sie suchte einen Augenarzt auf, der die Koordinationsstörung auf eine Refraktionsanomalie zurückführte und Brillen verschrieb. Trotz den Gläsern, wurden die Doppelbilder immer häufiger. Auch die Ptosis der Lider machte sich zu dieser Zeit bemerkbar. In ihrer Stärke äusserst variabel, kann sie beim Versuch aufwärts zu blicken, so stark werden, dass die Patientin die Augen plötzlich schliesst, um sie wenige Sekunden später weit aufzureissen und beinahe den Eindruck eines Exophthalmus zu erwecken. Im allgemeinen ist die Ptosis am Abend deutlicher als am Morgen.

Die Blickrichtung nach oben ist bei der Patientin vollkommen gelähmt und geht nicht über die Horizontale hinweg. Das Blicken nach unten ist intakt. Die Seitwärtsbewegungen der Augen sind teilweise gelähmt. Wenn sie einen bestimmten Winkel übersteigen, tritt Diplopie auf. Dieser Winkel wurde am Perimeter bestimmt und betrug 15 ° für die Blickrichtung nach links, 13 ° für diejenige nach rechts. Es konnte keine Abnahme gegen den Abend festgestellt werden. Wenn die Patientin einige Seiten eines Buches gelesen hat, treten sogar Doppelbilder beim Blick gerade aus auf. Die Pupillenreaktion ist prompt, eine Ermüdbarkeit derselben (Grocco) ([1]) konnte auch nach hundertfacher Wiederholung nicht festgestellt werden.

Die krankhaft gesteigerte Ermüdbarkeit haben wir in unserem Falle mit verschiedenen einfachen Methoden geprüft, an den Flexoren der Finger beider Hände, indem wir uns wie oben geschildert des Dynamometers bedienten, an der Expirationsmuskulatur, indem wir die Patientin aufforderten, alle 10 Sekunden mit aller Kraft in das Quecksilbermanometer des Blutdruckapparates zu blasen ([8]). Die Werte wurden tabellarisch registriert. Immer zeigte sich die für die Myasthenie charakteristische, steile Abnahme der Kraft, bis zur vollkommenen Lähmung. Mehrere im Verlauf eines Tages im Intervall von einer Stunde vorgenommenen Messungen konnten keine deutliche Steigerung der Ermüdbarkeit gegen den Abend hin nachweisen. Dagegen zeigten sich von Stunde zu Stunde immer wieder Variationen, die meist in der unmittelbar vorangehenden Tätigkeit der Patientin ihre Erklärung fanden.

Eine schon um 7 Uhr morgens sehr ausgesprochene Ermüdbarkeit der linken Hand war darauf zurückzuführen, dass sich die Patientin kurz vorher gekämmt hatte. Eine Stunde später, nach vollkommener Ruhe, war die Muskeltätigkeit bedeutend besser. Diese krankhafte Ermüdbarkeit, die allmählich die gesamte quergestreifte Muskulatur befallen hatte, prägte der Patientin einen besonderen Habitus auf:

schlaffe, unscharfe, wenig bewegliche Gesichtszüge, leichte Kyphose der oberen Brustwirbelsäule, Adynamie.

Die Reflexe zeigen in unserem Falle kaum eine Abweichung von der Norm. Die als typisch angegebene Erschöpfbarkeit der Patellarreflexe (Bourgeois [3], Curschmann) [2], ist nicht vorhanden. Reflexanomalien, die auf eine Störung des Pyramidensystems deuten, sind hier im Gegensatz zum Fall von Isenschmid und Kessler [9] nur angedeutet, jedenfalls ungenügend, um eine Pyramidenläsion annehmen zu können: unbeständiger, sehr rasch erschöpfbarer Achillesclonus links, unbeständiges Oppenheim'sches Zeichen, nie Babinski.

Eine Thoraxdurchleuchtung und eine Radiographie zeigten bei Renée G. einen asthenischen Brustkorb mit durchaus normalen Thoraxorganen. Insbesondere waren keine Anhaltspunkte für eine Vergrösserung der Thymus vorhanden. Diese Drüse soll nach Weigert [10], Curschmann [2], Bourgeois [3] und anderen in der Aetiologie der Myasthenie eine Rolle spielen. In mehreren Fällen sind sichere Tumoren der Thymus festgestellt worden. Ja, es wird sogar von therapeutischen Erfolgen nach Röntgenbestrahlung derselben berichtet. Andererseits wissen wir aus den unter der Leitung von Professor Asher aus dem Berner Physiologischen Institut hervorgegangenen Arbeiten, dass in der wässerigen Thymusfraktion (Nowinski) [11], ein die Ermüdung behebender Faktor vorhanden ist. Es liegt also nahe, zwischen der Thymus und der krankhaft gesteigerten Ermüdbarkeit des Myasthenikers Beziehungen zu suchen. In unserem Falle sind jedoch keine solche nachgewiesen.

Eine im Gaswechsellaboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik Bern vorgenommene Bestimmung des Grundumsatzes ergab eine Erniedrigung von — 14 %. Diese Feststellung ist denjenigen von Oppenheim [12] entgegengesetzt, der in mehreren Fällen von Myasthenie eine Erhöhung des Grundumsatzes konstatierte und die Zusammenhänge dieser Affektion mit dem Basedow betont.

Als weitere Störung der endokrinen Funktionen stehen in unserem Falle die Menstruationsbeschwerden im Vordergrunde. Diese bestanden zuerst in Dysmenorrhoe, deren gleichzeitiges Auftreten mit den Paresen der Augenmuskeln in der Anamnese erwähnt wurde. Es wird dies kein zufälliges Zusammentreffen sein, da Störungen der Genitalfuktionen bei der grossen Mehrzahl der Myastheniker beschrieben werden (Reuter) [13]. Besonders häufig scheinen Amenorrhoe und Frigidität zu sein. Bourgeois [3] hat aber auch Fälle mit sexueller Uebererregbarkeit gesehen. Die dysmenorrhoischen Beschwerden nahmen bei Renée G. parallel mit der Verschlimmerung des myasthenischen Zustandes zu. Zuletzt wurden die Blutungen immer stärker, länger dauernd und unregelmässig, so dass eine sekundäre Anaemie entstand. Die Curettage ergab eine chronische Endometritis. Nach diesem Eingriff wurden die Blutungen weniger

intensiv und regelmässiger. Die Patientin betonte immer wieder, dass die myasthenischen Beschwerden während den Menses zunahmen. Diese Erscheinung könnte zwar allein durch den Blutverlust und die dadurch bedingte Verschlimmerung der Anaemie erklärt werden, die wohl imstande ist, die vorhandene Ermüdbarkeit stärker hervortreten zu lassen. Später jedoch als das Haemoglobin mit 72/70 und die Menstruationsblutungen wieder normal waren, klagte die Patientin stets noch über regelmässige, unverminderte Verschlechterung ihres Zustandes während jeder Periode.

Bei einem Gewicht von 44 Kilogramm leidet die Patientin an einer Appetitlosigkeit, die jeder Therapie trotzt. Nach 6 Monaten Behandlung, während welchen zahlreiche Eisen- und Arsenpräparate sowie verschiedene Hormone (auch Insulin) versucht werden, beträgt die Gewichtszunahme kaum 4 Kilogramm. Eine derartige Anorexie, die an eine schwere chronische Infektion oder an ein Malignom erinnert, dürfte hier vielleicht endokrin bedingt sein.

Zur Therapie:

Als erste publizierte M. Walker (5) im Jahre 1934 einige Fälle von Myasthenie, die mit Physostigmin erfolgreich behandelt wurden. Bei der Wahl dieses Mittels wurde die Autorin vom Gedanken geleitet, dass es sich bei der Myasthenie, wie beim Curareblock, um eine Störung der Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte durch Vergiftung der myoneuralen Substanz handle. Da diese Erregungsübertragung eine cholinergische ist, das heisst auf der Entstehung von Azetylcholin an der Endplatte beruht (Dale), muss Physostigmin durch Hemmung der Cholinesterase, bezw. Förderung des Azetylcholins, diese Uebertragung verbessern. Der Effekt war sehr augenfällig. Unter der Wirkung des Physostigmins gingen die myasthenischen Symptome fast schlagartig zurück, um sich jedoch nach einer relativ kurzen Zeit wieder einzustellen. Auf 26 Injektionen hatte die Verfasserin nur zwei Versager. Nebenwirkungen in Form von Bradycardie, Uebelkeit und Erbrechen traten öfters auf. Im Jahre 1935 publizierte die gleiche Autorin den ersten mit Prostigmin Roche behandelten Fall von Myasthenie. Die Wirkung dieses Präparates war noch ausgeprägter als diejenige des Physostigmins und fast ohne Nebenerscheinungen. Leider war auch hier der Effekt von nur kurzer Dauer (zirka 6 Stunden).

Die Wirkung von Prostigmin wurde nun bis heute von zahlreichen Autoren bestätigt. Ausnahmen sind nur ganz selten beschrieben, und man kann sich fragen, ob es sich in diesen Fällen tatsächlich um Myasthenie gehandelt hat. Das Mittel wurde ferner bei allen Myopathien und Myasthenie-ähnlichen Zuständen ohne irgend einen Erfolg angewandt.

Ja, das Prostigmin wird von modernen Autoren (Schwab, Viets) ([14]) als das einfachste und sicherste Diagnostikum zur Erkennung der Myasthenia gravis pseudoparalytica betrachtet.

Auch wir können an Hand unseres Falles die Prostigmin-Wirkung bestätigen. Wir haben der Patientin zunächst eine Dosis von 0,5 mg Prostigmin subcutan verabfolgt. Vor der Injektion war die Ermüdbarkeit der Beuger der linken Finger folgende: die Kraft betrug bei der ersten Kontraktion 6 bis 7 Kilogramm, um nach der 14. Kontraktion zwischen 1 und 2 Kilogramm zu schwanken. 25 Minuten nach der Injektion betrug die Kraft der gleichen Muskeln im Anfang 10, nach 14 Kontraktionen 4, nach 30 Kontraktionen immer noch 4 Kilogramm

Tabelle 2.

Dynamometerdruck der linken Hand alle 10 Sek. in kg gemessen:

a) vor Prostigmin:
6, 7, 6, 5, 5, 4, 4, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 1, 2, 1, 0;

b) nach 0,5 mg Prostigmin subcutan:
10, 10, 8, 8, 8, 6, 7, 6, 6, 5, 4, 4, 4, 3, 4, 4, 4, 4, 4, 5, 4, 3, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 5, 5, 4.

Die absolute Kraft war also um 30 % gestiegen, die Ermüdbarkeit war noch vorhanden, obschon in bedeutend weniger ausgeprägter Weise. Auffallend ist, dass sich die Werte nach anfänglichem Sinken dann konstant auf einer Höhe von 4 bis 5 Kilogramm hält. Subjektiv fühlte sich die Patientin bei der angewandten Dosis kaum gebessert. Ein Einfluss auf die Augenbewegungen oder auf die Ptosis war nicht festzustellen.

Eine sehr eindrucksvolle Wirkung sahen wir nach Anwendung von 1,0 mg Prostigmin subcutan. 20 Minuten nach der Injektion fühlte sich die Patientin wie ein anderer Mensch. Jede Müdigkeit war verschwunden, sie hatte das Gefühl, jeder Anstrengung gewachsen zu sein. Leichter Schwindel und etwas Hypersalivation waren die einzigen unangenehmen Nebenwirkungen.

Das Aussehen der Patientin hatte sich schlagartig verändert. Die sonst trüben, unbeweglichen Augen waren lebhaft geworden. Infolge Hypersekretion der Tränendrüsen bekamen sie einen starken Glanz. Sämtliche Bulbusbewegungen waren wieder ohne Einschränkung vorhanden, so besonders das Blicken nach oben, das vorher ganz unmöglich war. Die Ptosis der Lider war verschwunden.

Ebenso traten beim Blick seitwärts keine Doppelbilder mehr auf. Dagegen hatte die Patientin bei diesen Bewegungen starke Augenschmerzen. Den Einfluss auf die Augenmuskulatur haben wir mit dem

Perimeter genauer bestimmt. Vor der Injektion trat Diplopie auf, wenn die Blickrichtung nach rechts einen Winkel von 13 °, nach links einen solchen von 15 ° überstieg. Nach der Injektion traten die Doppelbilder erst dann auf, wenn der Winkel rechts grösser als 30, links grösser als 50 ° wurde. Sie verschwanden jedoch nicht vollkommen.

Auch die sonst starre Mimik der Patientin zeigte eine ungewohnte Lebhaftigkeit. Das Lachen, das vorher nur in einem angedeuteten Risus bestand, wurde plötzlich normal. Entsprechend verändert war auch der ganze Habitus der Patientin. Die sonst kyphotische Brustwirbelsäule war wieder gerade. Vor der Injektion brauchte Renée G. 105 Sekunden, um vom Erdgeschoss in das II. Stockwerk des Krankenhauses zu steigen, dabei musste sie zweimal Pausen von 5 Sekunden einschalten und sich auf der letzten Treppe mit beiden Händen am Geländer halten. Nach der Injektion bestieg die Patientin die gleichen Treppen in 40 Sekunden ohne Pausen, ohne Anlehnen und ohne irgend ein Müdigkeitsgefühl. Wie die Tabelle 3 zeigt, war die Kraft der Fingerbeuger von 7 Uhr morgens bis 4 Uhr nachmittags geringer geworden, die Ermüdbarkeit grösser. Eine halbe Stunde nach Prostigmin war die Kraft erheblich grösser, die Ermüdbarkeit fast vollkommen verschwunden. Ganz gleiche Verhältnisse zeigten sich bei der Bestimmung der Kraft und der Ermüdbarkeit der Expirationsmuskulatur.

Tabelle 3.

Dynamometerdruck der linken Hand alle 10 Sekunden in kg gemessen:

a) um 7.00 Uhr:
13, 12, 12, 12, 12, 10, 10, 9, 7, 6, 5, 5, 4, 4, 3, 3, 2, 2, 3, 2, 1, 0;

b) um 15.30 Uhr:
12, 12, 9, 8, 6, 5, 5, 5, 3, 3, 3, 2, 0;

c) um 16.35 Uhr, 30 Minuten nach 1 mg Prostigmin subcutan:
17, 15, 14, 13, 13, 13, 10, 13, 12, 10, 12, 11, 11, 12, 11, 10, 11, 10, 11, 11, 11, 8, 9, 7.

Expiratorischer Luftdruck alle 10 Sekunden in mm Hg gemessen:

a) um 7.00 Uhr:
8, 8, 6, 3, 4, 3, 2, 1;

b) um 15.30 Uhr:
6, 4, 3, 2, 1;

c) um 15.35 Uhr, 30 Minuten nach 1 mg Prostigmin subcutan:
18, 14, 19, 15, 9, 8, 8, 8, 9, 8, 8, 9, 8, 8, 9, 8, 8, 5, 6, 4, 5, 5.

Auf den Blutdruck oder auf die Pulsfrequenz hatte Prostigmin in der Dosis von 1,0 mg subcutan keinen Einfluss. Manchmal bemerkte die Patientin nach der Injektion leichte Magenschmerzen. Stuhlentleerungen oder gar Durchfälle traten nie auf.

Bei subcutaner Anwendung in der Dosis von 1,0 mg erreicht das Prostigmin seine stärkste Wirkung innert 20 bis 30 Minuten. Diese nimmt dann beständig ab. Schon nach 2 Stunden ist die Ermüdbarkeit der Fingerbeuger wieder deutlich vorhanden. Nach 4 bis 6 Stunden ist die ganze erstaunliche Wirkung verschwunden.

Bei der intravenösen Applikation von Prostigmin tritt schon bei einer Dosis von 0,5 mg ein sehr starker Effekt auf, der ungefähr der doppelten subcutan verabreichten Menge entspricht. Nach 10 Minuten ist der Höhepunkt der Wirkung erreicht, die dann innert 2 bis 3 Stunden abklingt. Die intravenöse Anwendung des Prostigmin gibt uns Gelegenheit, gewisse Nebenwirkungen, die von Interesse sind, genauer zu beobachten. So treten schon 20 bis 30 Sekunden nach jeder Injektion heftige Schmerzen in beiden Augen auf, die die Bulbusbewegungen erschweren und dann innert wenigen Minuten wieder verschwinden. Die Ursache dieser Erscheinung war uns zunächst nicht klar. Da nach Prostigmin nie eine Miosis auftrat, konnte sie nicht auf einen Krampf des Sphincter iridis zurückgeführt werden. Anlässlich einer Prüfung des oculo-cardialen Reflexes, der leicht positiv ausfiel (74/64), gab uns die Patientin an, dass der Druck des Fingers auf ihr Auge die gleichen Schmerzen verursache wie Prostigmin. Dadurch wurde unsere Vermutung, dass eine intraoculare Drucksteigerung für die geschilderten Schmerzen verantwortlich sei, stärker. Eine genaue Messung des intraocularen Druckes bestätigte unsere Annahme. Dieser betrug vor Prostigmin rechts 16, links 15 mm Hg. Nach 1 mg Prostigmin intravenös trat augenblicklich eine schlagartige Steigerung auf 30 mm Hg rechts und 20 links auf. Der am Auge gemessene Arteriendruck dagegen blieb nach wie vor konstant.

Regelmässig und fast gleichzeitig mit den Augenschmerzen tritt nach jeder Injektion ein deutliches Schwindelgefühl auf. Es sei ihr ungefähr so, sagte die Patientin, wie wenn sie betrunken wäre. Nach 2 bis 3 Minuten stellt sich vermehrte Salivation ein. Nach zirka 5 Minuten wird die Atmung erschwert und zwar sowohl die Inspiration wie die Expiration. Sie wird rascher und oberflächlicher. Manchmal ist sie sogar für einen Augenblick blockiert. Husten tritt auf. Obschon nie eine richtige Dyspnoe beobachtet wird, dürfte diese Erscheinung wohl auf einen leichten Spasmus der Bronchialmuskulatur beruhen wie beim Asthma bronchiale. Immer tritt wenige Minuten nach einer intravenösen Injektion Hitzgefühl und Schwitzen auf, letzteres besonders an den Händen. Eine Pulsverlangsamung von 10 Schlägen in der Minute (81/70, 79/70)

ist gewöhnlich unmittelbar nach der intravenösen Injektion vorhanden. Der Blutdruck dagegen bleibt konstant.

Neben der subcutanen und der intravenösen Verabreichung wurde auch die perorale Applikation von Prostigmin an unserem Falle geprüft (Schwab, Viets, Internationaler Neurologenkongress 1939 in Kopenhagen). Hier ist die Wirkung nach Einnahme von einer Tablette zu 15 mg nur sehr schwach. Nach der doppelten Dosis, die dann schon unangenehme Magenschmerzen und nach 2 bis 3 Stunden Stuhlentleerungen hervorruft, ist die Wirkung deutlicher, jedoch nicht so ausgeprägt wie nach einer Injektion. Wenn die Patientin am Morgen zwei Tabletten bekommt, fühlt sie sich den ganzen Tag hindurch kräftiger als gewöhnlich, so dass die Wirkung der Tabletten viel protrahierter erscheint, als diejenige einer Injektion. Sie ist jedoch nie so eklatant wie letztere und konnte auch nicht in Form von Kurven objektiv gefasst werden.

Renée G, wurde 6 Monate mit Prostigmininjektionen von 0,5 bis 1,0 mg kombiniert mit 1 oder 2 Tabletten zu 15 mg behandelt. Es konnte jedoch keine anhaltende Besserung erzielt werden. Bei Spitalaustritt waren die myasthenischen Beschwerden gleich stark wie beim Eintritt, die Ermüdungskurven waren gleich steil, die Arbeitsunfähigkeit gleich gross. Dabei war keine Gewöhnung an das Mittel aufgetreten. Die Wirkung einer Injektion war nach einem halben Jahre Behandlung gleich stark, aber gleich kurz wie am ersten Tag. Allmählich stellte sich am ganzen Körper ein lästiges Jucken ein (Kratzeffekte), das aufhörte, sobald man mit dem Prostigmin aussetzte.

Zur Pathogenese:

In der Hoffnung, neue Einblicke in die stets noch rätselhafte Pathogenese der Myasthenie zu bekommen, haben sich zahlreiche Forscher in letzter Zeit bemüht, die Wirkungsweise des Prostigmin aufzuklären. So hat Lanari ([15]) 1938 auf einfache Art bewiesen, dass der pharmakologische Angriffspunkt dieses Medikamentes ein peripherer sein muss. Er injizierte Prostigmin in die arterielle Blutbahn eines Armes unter Stauung der Venen. Die Prostigminwirkung trat nur im gestauten Gliedabschnitt auf. Alle anderen Muskeln blieben unbeeinflusst. Im Gegenversuch injizierte der gleiche Autor Prostigmin in die venöse Blutbahn der oberen Extremität, unterband aber vorher am anderen Oberarm den Kreislauf mittels einer Manchette, in der er den Druck weit höher als den Blutdruck des Patienten ansteigen liess. Nach 30 Minuten wurde der Kreislauf im abgeschnürten Gebiet wieder hergestellt. Es zeigte sich, dass der Prostigmineffekt, der sonst an allen Muskeln noch eine Stunde lang deutlich nachweisbar blieb, im betreffenden Gliedabschnitt fehlte. In einem Leerversuch wurde nachgewiesen,

dass eine 30 Minuten lange Unterbindung des Kreislaufes die Muskelkraft nicht beeinträchtigt, wenn man 15 Minuten wartet, um die unmittelbaren Folgen der Stase abklingen zu lassen.

Diesen zweiten Versuch von Lanari haben wir bei unserer Patientin wiederholt. Zunächst haben auch wir uns versichert, dass eine 30 Minuten lange Unterdrückung des Kreislaufes im linken Vorderarm die Muskelkraft in keiner Weise herabsetzt. Wir benutzten die Manchette eines Blutdruck-Apparates, in der wir den Druck hoch hielten (über 200 mm Hg). Nach Wiederherstellung des Kreislaufes wurde stets 15 Minuten gewartet, bis die reaktive Hyperaemie abgeklungen war. Erst dann wurde die Muskelkraft bestimmt. Wir wiederholten den Versuch zweimal. Immer zeigte sich, dass 15 Minuten nach Wiederherstellung der Blutzirkulation die Muskelkraft, bezw. die Ermüdungskurve, genau gleich war wie vor der Abschnürung.

In einem weiteren Versuche injizierten wir nach Abschnürung des Kreislaufes am linken Oberarm 1,0 mg Prostigmin in die rechte Vena mediana cubiti. Nach 30 Minuten wurde die Zirkulation wieder hergestellt. Nach weiteren 15 Minuten war an der rechten Hand ein noch deutlicher Prostigmineffekt feststellbar, aber ein nicht minder deutlicher Effekt war auch links zu konstatieren. Lanari hatte in seinen Versuchen ebenfalls die Dosis von 1,0 mg Prostigmin verwendet. Wir hielten es jedoch für möglich, dass diese Dosis in unserem Falle zu hoch war und dass eine Verlängerung der Kreislaufunterbindung auf 40 Minuten kombiniert mit einer Herabsetzung der Dosis auf 0,5 mg den von Lanari geschilderten Unterschied besser zum Ausdruck bringen würde. So sollte dem Prostigmin mehr Zeit gegeben werden, um aus der Blutbahn zu verschwinden und in das Gewebe überzugehen.

Im nächsten Versuche bestimmten wir nun um 4 Uhr nachmittags die Ermüdungskurven der rechten und linken Fingerbeuger, sowie diejenigen der Expirationsmuskulatur. Darauf wurde die Zirkulation am linken Oberarm abgedrosselt. Am rechten Arm wurde 0,5 mg Prostigmin intravenös gegeben. Nach 30 Minuten war die Wirkung an der rechten Hand schon am Abklingen. Nach 40 Minuten wurde die Manchette entfernt. Nach 55 Minuten, d. h. 15 Minuten nach Wiederherstellung des Kreislaufes im linken Arm, war an der rechten Hand noch ein geringer Prostigmineffekt vorhanden, eine deutliche Wirkung konnte an den Expirationsmuskeln noch festgestellt werden, dagegen war die Ermüdung der linken Hand derjenigen, die vor dem Versuche beobachtet wurde, genau gleich.

In einem letzten Versuch bestimmten wir am gleichen Tag dreimal in Intervallen von 30 Minuten die Ermüdungskurven der Fingerbeuger an rechter und linker Hand, sowie diejenigen der Expirationsmuskulatur,

dann wurde der Kreislauf am linken Arm unterbunden und in den rechten Arm 0,5 mg Prostigmin intravenös appliziert. Nach 30 Minuten wurde links der Kreislauf wieder hergestellt. Nach 45 Minuten wurden die Ermüdungskurven an beiden Händen, nach 60 Minuten an beiden Händen und an der Expirationsmuskulatur bestimmt. Auch diesmal war an der rechten Hand und besonders an der Expirationsmuskulatur ein noch sehr deutlicher Prostigmineffekt festzustellen, an der linken Hand aber keine überzeugende Abnahme der Ermüdbarkeit bezw. Kraftsteigerung vorhanden (siehe Tabelle 4).

Wir versuchten, ein genaueres Bild vom Wirkungsunterschied zu bekommen, der zwischen den Gebieten mit normalem Kreislauf und denjenigen besteht, die vor der Injektion und bis 30 Minuten nachher von der Blutzirkulation abgeschnitten werden. Die in Kilogramm gemessenen Kraftleistungen der 8 ersten Kontraktionen der rechten und der linken Hand werden addiert. Wir summieren ferner den expiratorischen Luftdruck (in mm Hg gemessen) der 8 ersten Ausatmungen. Auf diese Weise können wir die während den 80 ersten Sekunden geleistete Arbeit der verschiedenen Muskelgruppen durch eine Zahl ausdrücken. So beträgt die Leistung der Beuger der rechten Hand zu drei verschiedenen Zeitpunkten des gleichen Nachmittags 54, 43. bezw. 54 Kilogramm, 10 Minuten nach 0,5 mg Prostigmin 103 Kilogramm, 45 Minuten nachher 85 Kilogramm und 60 Minuten nachher 72 Kilogramm. Wenn wir zum Vergleich die beste Leistung vor der Einspritzung heranziehen, so beträgt die Kraftsteigerung nach 45 Minuten 50 % des Ausgangswertes, nach 60 Minuten 32 %. Die entsprechenden Werte der linken Hand sind 47, 53, 46 Kilogramm vor der Injektion. 57 Kilogramm 45 Minuten nach derselben, 48 Kilogramm 60 Minuten nachher. Ziehen wir hier im Gegensatz zur vorherigen Berechnung die schlechteste Leistung vor der Einspritzung als Vergleichswert heran. Die Kraftsteigerung beträgt auch dann nur 25 % nach 45 Minuten (anstatt 50 % rechts), 7 % nach 60 Minuten (anstatt 32 % rechts). Für die Expirationsmuskeln betrugen die Leistungen vor der Injektion 46, 34 und 43 mm Hg, 60 Minuten nach der Injektion 117 mm Hg, was einer Steigerung von 172 % entspricht. Die Steigerung der muskulären Leistungsfähigkeit ist in den Gebieten, in denen der Blutkreislauf unterbunden wurde, sicher viel geringer als in den anderen, ja sie kann unter günstigen Versuchsbedingungen ganz fehlen. Kontrollversuche zeigen, dass die fehlende oder höchstens geringe Prostigminwirkung nicht auf die Anoxaemie zurückzuführen ist, ferner dass unter gewöhnlichen Bedingungen die Beuger des linken Vorderarmes ebenso gut auf Prostigmin reagieren, wie diejenigen des rechten.

Da bei der Myasthenie wie das Experiment von Jolly zeigt, eine von der Ermüdung abhängige Störung der Erregbarkeit vorliegt, haben

Tabelle 4

	Dynamometerdruck alle 10 Sekunden in kg gemessen:		Expiratorischer Luftdruck alle 10 Sekunden in mm Hg gemessen:
	rechte Hand	linke Hand	
um 14.10 Uhr:	6, 10 9, 9, 7, 6, 4, 4, **Total 54**	7, 10, 10, 6, 5, 3, 4, 2 **Total 47**	7, 10, 8, 7, 5, 4, 3, 2 **Total 46**
um 14.55 Uhr:	7, 9, 8, 6, 4, 4, 3, 2 **Total 43**	9, 10, 10, 9, 7, 4, 3, 2 **Total 53**	7, 8, 6, 6, 2, 3, 2, 2 **Total 34**
um 15.45 Uhr:	9, 11, 10, 8, 6, 4, 4, 2 **Total 54**	8, 10, 8, 7, 5, 5, 2, 1 **Total 46**	10, 8, 7, 4, 4, 4, 3, 3 **Total 43**
um 16.00 Uhr 0,5 mg Prostigmin intravenös			
um 16.10 Uhr:	15, 15, 14, 13, 12, 11, 12, 11 **Total 103**		16, 21, 19, 20, 18, 18, 18, 18 **Total 148**
um 16.45 Uhr:	15, 13, 13, 11, 10, 9, 7, 7 **Total 85**	10, 11, 9, 7, 7, 6, 4, 3 **Total 57**	
um 17.00 Uhr:	15, 13, 12, 11, 8, 6, 4, 2 **Total 74**	8, 10, 9, 7, 6, 4, 3, 1 **Total 48**	24, 20, 18, 16, 13, 11, 8, 7 **Total 117**

zahlreiche Autoren: Stein ([16]), Bourgeois ([3]), Marinesco, Sager und Kreindler ([4]), sowie Peremy ([17]) an solchen Fällen chronaximetrische Messungen vorgenommen.

Als erster bestimmte H. Stein ([16]) (1927) die Chronaxie und stellte für Schwellenreize abnorm niedrige Werte fest, die im Verlauf weiterer Reizungen bald auf das Doppelte bis Dreifache anstiegen.

Bourgeois ([3]) untersuchte 1929 verschiedene myasthenische Patienten und kam zum Schluss, dass in diesen Fällen die Chronaxie sehr labil und von der unmittelbar vorangehenden Inanspruchnahme der Muskulatur abhängig ist. Schon beim Normalen ist starke Ermüdung von einer Zunahme der Chronaxie gefolgt. Eine solche Zunahme stellt sich aber bei der Myasthenie mit ausserordentlicher Leichtigkeit und Schnelligkeit ein. Vom elektrophysiologischen Standpunkt aus wäre aber das Wesen der Ermüdung in beiden Fällen dasselbe.

Marinesco, Sager und Kreindler ([4]) fanden wie Stein während den Verschlimmerungen des myasthenischen Zustandes herabgesetzte, während den Remissionen normale Werte.

Peremy ([17]) stellte fest, dass die myasthenische Funktionsstörung einer Erhöhung der Chronaxie parallel geht. Faradisation erhöht die Chronaxie weiter. Adrenalin bewirkt bei einem Patienten eine Erhöhung von 0,70 auf 2,60 sigma, bei einem anderen dagegen eine Herabsetzung der erhöhten Chronaxie. Wiederholte Untersuchungen zeigen, dass bei der Myasthenie noch mehr als beim Normalen die Chronaxie erheblichen Schwankungen unterworfen ist.

Die Untersuchungen der erwähnten Autoren scheinen nur in einem Punkt übereinzustimmen, nämlich darin, dass sich die Chronaxie bei der Myasthenie durch ungewöhnliche Schwankungen auszeichnet. Im übrigen wird von einer Seite betont, dass abnorm niedrige Initialwerte stets zu beobachten sind, während von anderer Seite normale bis erhöhte Werte festgestellt werden.

Mit Hilfe des Chronaximeters der Medizinischen Universitätsklinik der Universität Bern haben wir in unserem Fall rund 100 Bestimmungen der Chronaxie vorgenommen. Wir untersuchten den linken oberflächlichen Beuger der Finger IV und V an seinem motorischen Punkte. Für diesen Muskel betragen die von Bourguignon ([18]) angegebenen Normalwerte 0,20 bis 0,36 sigma. In unserem Falle schwankten die Initialwerte meist zwischen diesen Zahlen. Einmal betrug der Anfangswert 0,16 sigma. Einigemale war er von Beginn an erhöht (0,52 bis 0,60 sigma). Nach 4 bis 6 sich kurz aufeinanderfolgenden Messungen stiegen die Werte stets etwas an (0,52, 0,60, 0,80 und bis 1,00 sigma). Eine 5 Minuten lange Faradisation hatte gewöhulich eine weitere Steigerung der Chronaxie

zur Folge (1,00 bis 1,20 sigma). Zweimal war die Chronaxie vor und nach der Faradisation gleich. Unsere Resultate stimmen also mit denjenigen von Bourgeois ([3]) und Peremy ([17]) überein, insofern als wir beim ausgeruhten Myastheniker eine normale Chronaxie fanden, welche im Verlauf mehrerer sich aufeinanderfolgenden Messungen oder nach Faradisation rasch anstieg und nach einer Ruhepause von 30 bis 60 Minuten wieder normal wurde. Nach mechanischer Arbeitsleistung (rasch aufeinander folgende Kompressionen des Dynamometers bis zur Erschöpfung) fanden wir keine erhebliche Steigerung der Chronaxie. Es mag dies zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass bei der Kompression des Dynamometers die oberflächlichen Beuger der Finger IV und V nur einen geringen Anteil der geleisteten Arbeit liefern.

Da wir im Prostigmin ein Mittel haben, das wie kein anderes auf die Myasthenie einwirkt, so war es besonders interessant, das elektrophysiologische Verhalten des myasthenischen Muskels unter der Einwirkung von Prostigmin zu untersuchen.

Am Strecker des linken Zeigefingers trat bei unserer Patientin die Jolly'sche Reaktion nach 30 bis 40 Sekunden langer Faradisation regelmässig auf. Nach der Dosis von 0,5 mg Prostigmin intravenös erlosch die faradische Erregbarkeit erst nach 200, dann nach 180, zuletzt nach 60 Sekunden, wobei die verschiedenen Bestimmungen wie gewohnt in Abständen von 3 bis 4 Minuten gemacht wurden.

Was die Chronaxie betrifft, so fanden wir sie nach 0,5 bis 1,0 mg Prostigmin intravenös stets deutlich erhöht (0,80, 0,20, 1,60 sigma). Nach 5 Minuten langer Faradisation stiegen die Werte weiter auf 1,20, 1,60, 2,20, ja einmal 3,20 sigma. Diese ausserordentlich hohen Zahlen waren auch noch 40 Minuten nach der Injektion festzustellen. Prostigmin bewirkt also eine beträchtliche Erhöhung der Chronaxie da, wo wir eher eine Herabsetzung bezw. eine Normalisierung erwarteten.

Im Gegensatz zu uns konnte Djurucic ([19]) nachweisen, dass die bei der Krankheit von Erb-Goldflam verlängerte Chronaxie durch Prostigmin verkürzt wird. Der gleiche Autor berichtet über fünf Fälle von Myasthenie, bei denen A. T. 10 gut wirkte. Leider waren wir nicht in der Lage, dieses Mittel an unserer Patientin zu erproben.

Versuchen wir unsere Beobachtungen im Hinblick auf die unklare Pathogenese der Myasthenie nochmals kurz zu überprüfen.

Der von uns beobachtete Fall zeigte alle klassischen Zeichen der Krankheit von Erb-Goldflam. Neben den typischen Veränderungen der Muskelfunktion waren sichere Anhaltspunkte für inkretorische Störungen vorhanden. Die Herabsetzung des Grundumsatzes um — 14 % steht im Einklang mit den Ansichten von Kwanji Tsuji ([20]), der die Hypothyreose und die Herabsetzung des Sympathicustonus als pathogenetisch wichtige

Faktoren erachtet. Bei vier Fällen, in welchen dieser Autor den Grundumsatz bestimmte, fand er zweimal Herabsetzungen von mehr als 10 %. In unserem Falle deuteten ferner die stets vorhandenen, sehr ausgesprochenen Störungen der Menstruation und der genitale Infantilismus auf hormonale Störungen im Bereich der Genitalsphäre.

Immer wurde durch Prostigmin die Muskelfunktion erheblich gebessert. Eine genaue Nachprüfung des Versuches von Peremy ([17]) zwang uns mit diesem Autor zur Annahme, dass Prostigmin peripher einwirkt.

Genauere Beobachtungen bewiesen uns, dass Prostigmin die myasthenische Funktionsstörung zwar weitgehend, jedoch nicht vollkommen und nur für kurze Zeit behebt. Eine abnorme Ermüdbarkeit war, wenn auch in geringem Grad, nach den höchsten Dosen von Prostigmin nachzuweisen. Einige Minuten nach Verabreichung des Mittels, trotz vorhandener sehr eindrucksvoller Herabsetzung der Ermüdbarkeit, war eine Jolly'sche Reaktion festzustellen. Chronaximetrische Untersuchungen ergaben normale bis erhöhte Werte vor, stark erhöhte Werte nach der Prostigmininjektion, welche also in unserem Falle weit davon entfernt war, den krankhaften Zustand des Myasthenikers in einen normalen, physiologischen umzuwandeln.

Kontrollversuche zeigten, dass verschiedene, bei Renée G. regelmässig auftretende Prostigminwirkungen bei nicht myasthenischen Individuen ganz fehlten. Nie konnten wir Schwindel, Schweisse, Herabsetzung der Pulsfrequenz, Zeichen von Bronchospasmen, Schmerzen in den Augen, Steigerung des intraokularen Druckes oder Erhöhung der Chronaxie feststellen. Diese beim Normalen nie beobachteten, beim Myastheniker an verschiedenen Organen sich äussernden Prostigminwirkungen lassen vermuten, dass die der Erb-Glodflam'schen Krankheit zugrunde liegende Störung sich nicht auf die quergestreifte Muskulatur allein beschränkt.

Zunächst schien uns die Erhöhung der Chronaxie nach Prostigmin in unvereinbarem Gegensatz zur guten Wirkung des Mittels. In diesem Zusammenhang wurden wir von Prof. Demole an die Versuche von Grace Briscoe (21) erinnert. Dieser Autor zeigte am Nervmuskelpräparat der narkotisierten Katze, dass Prostigmin die Erregbarkeit für rasche Reizfrequenzen (75 bis 150 Reize in der Sekunde) herabsetzt, für lansamere Frequenzen dagegen (30 bis 75) unverändert lässt. Am curarisierten Nervmuskelpräparat verursachen die gleichen Dosen Prostigmin, die sonst lähmend wirken, auch bei rascher Reizfrequenz eine erhebliche Besserung der Kontraktion.

Die nach Prostigmininjektion von Briscoe beobachtete Herabsetzung der Erregbarkeit für rasche Reizfrequenzen, ein Phänomen, das bekanntlich auch nach Ermüdung auftritt (Wedensky I) ([22]), steht

mit der von uns festgestellten, nach Prostigmininjektion beim Myastheniker auftretenden Erhöhung der Chronaxie im Einklang. Die zweite Beobachtung von Briscoe zeigt, dass Prostigmin, trotzdem es im gleichen Sinne auf das Nervmuskelpräparat einwirkt wie die Ermüdung, eine durch Curare geschädigte Nervmuskelfunktion erheblich bessert, bezw. normalisiert. Diese Tatsache ist nicht ohne Aehnlichkeit mit der Feststellung, wonach Prostigmin beim Myastheniker die Nervmuskelfunktion erheblich bessert, trotzdem es die Chronaxie erhöht.

Zusammenfassung:

1. Es wird ein Fall von Myasthenie beschrieben und verschiedene Untersuchungsergebnisse dargelegt.

2. Die Prostigmintherapie wird studiert. Als besondere Nebenwirkung wird nach intravenöser Applikation des Mittels eine schlagartige Steigerung des intraokularen Druckes festgestellt, ferner Zeichen von Bronchospasmus.

3. Ein von Lanari zur Bestimmung des Angriffspunktes des Prostigmins angeführter Versuch wird wiederholt, und zwar mit dem gleichen Resultat, wie dasjenige des Autors, welcher bewiesen hat, dass das Mittel peripher einwirkt.

4. Chronaximetrische Untersuchungen ergeben in Uebereinstimmung mit Bourgeois und Peremy normale bis erhöhte Werte, welche bei Wiederholung der Reize immer höher werden. Dieses Verhalten wird durch Prostigmin wider Erwarten nicht der Norm genähert, sondern gegenüber dem unbeeinflussten Zustand noch verstärkt.

5. Es wird versucht, den Wirkungsmechanismus des Prostigmins zu erklären.

Literaturverzeichnis:

(1) *Curschmann,* in Bumke und Fœrster, Handbuch der Neurologie.
(2) *Curschmann,* Zbl. für Neurologie 1919, 50, 131.
(3) *Bourgeois,* Thèse de Paris 1929, No. 57.
(4) *Marinesco, Sager und Kreindler,* Zschr. für Klin. Med. 1930, 113, 404.
(5) *Walker,* Lancet 1934 I, 1200 und 1935 II, 47.
(6) *Boothby,* Journ. of Amer. Med. Assoc. 1934, 102.
(7) *Nowotny und Redlich,* Klin. Wschr. 1938, 8, 263.
(8) *Gaummon und Scheie,* Journ. of Amer. Med. Assoc. 1937, 109.
(9) *Kessler,* I. D. Bern 1937
(10) *Weigert,* Zbl. für Neurologie 1901, 20, 594.
(11) *Nowinski,* Endokrinologie 1932, 11.
(12) *Oppenheim,* Die myasthenische Paralyse, Berlin S. Karger 1901.
(13) *Reuter,* D. Zschr. für Nervenheilk. 1931, 120, 131.
(14) *Viets und Schwab,* The New Engl. Journ. of Med. 1935, 213, 1280.
(15) *Lanari,* Klin. Wschr. 1938, 17, 1471.
(16) *Stein,* D. Zschr. für Nervenheilk. 1927, 100, 203.
(17) *Peremy,* D. Zschr. für Nervenheilk. 1932, 127, 44.
(18) *Bourguignon,* in Roger, Traité de physiologie, Tome VII, 1929, Masson & Cie, Paris.
(19) *Djuricic,* Archiv für Psychiatrie 1940, 111, I. Heft.
(20) *Tsuji,* Klin. Wschr. 1938, 42, 1386.
(21) *Briscoe,* Lancet 1936, 230 I, 469.
Journ. of Physiology 1934, 82, 88.
Ibidem 1935, 84, 43 P.
Ibidem 1936, 86, 1 P.
(22) *v. Maday,* D. Zschr. für Nervenheilk. 1924, 81, 240.